

拟推荐 2023 年中华医学科技奖候选项目/候选人 公示内容

推荐奖种	医学科学技术奖（基础医学类）								
项目名称	Leber 遗传性视神经病变致病新机理								
推荐单位 /科学家	浙江大学								
推荐意见	<p>该项目聚焦于中国青少年好发、视力损伤严重的 Leber 遗传性视神经病变 (LHON)。通过对前期收集的 2000 多个汉族家系的基础研究，发现线粒体呼吸链复合物 I 亚基 ND4, ND1 和 ND6 是致病热点区域，鉴定 m.3635G > A, m.12338T > C 等 12 个新变异位点；围绕呼吸链功能缺陷，提出并阐述线粒体继发突变协同原发位点促进疾病临床外显的分子致病新机理；针对 LHON 的遗传异质性，在国际上首次鉴定了影响 LHON 发生的核修饰基因 PRICKLE3 和 YARS2，提出核修饰基因和线粒体基因相互作用调控 LHON 表型表达的“双重打击”新理论。该成果具有很强的原创性和系统性，为眼科遗传疾病的研究奠定了坚实的理论基础和疾病研究模式。</p> <p>我单位认真审核项目填报各项内容，确保材料真实有效，经公示无异议，推荐其申报 2023 年中华医学科技奖。</p>								
项目简介	<p>Leber 遗传性视神经视神经病变 (LHON) 是一种典型的母系遗传性眼病，累及视神经节，造成双眼视力永久性损伤，给家庭和社会带来沉重的负担。该病常见于青少年，具有男性好发和不完全外显等特征，发病机制尚未完全阐明。本团队自 2004 年开始在全国范围内收集了 2000 余例家系，分析了中国人群 LHON 的遗传学特征，包括外显率、男女发病比例、发病年龄等；通过线粒体全基因组测序，鉴定了中国人群特有的线粒体致病位点，并对其进行系列功能研究；用外显子测序技术，结合动物模型，鉴定了两个调控 LHON 表型表达的核修饰基因，系统阐明了中国人群 LHON 致病新机理。</p> <p>取得如下原创性成果：1) 发现线粒体呼吸链复合物 I 遗传缺陷是 LHON 致病的主要分子基础，其中线粒体 ND1、ND4 和 ND6 基因是中国 LHON 人群线粒体 DNA 致病突变热点区 (Ophthalmology, 2008, 2011; Invest Ophth Vis Sci, 2014, 2015, 2016 等)，鉴定了中国人群特有的 m.3635G > A, m.12338T > C 等 12 个新相关致病位点，并进行功能研究；2) 揭示了线粒体 m.3394T > C, m.3866T > C 和 m.14502T > C 等变异位点和原发位点协同作用增强 LHON 发生发展的致病机理 (Invest Ophth Vis Sci, 2012; Hum Mol Genet, 2016 等)；3) 首次鉴定了调控 LHON 发生的核修饰基因 PRICKLE3 和 YARS2，阐明了核修饰基因和线粒体基因相互作用导致 LHON 表型表达的“双重打击”新理论 (J Clin Invest, 2020; Hum Mol Genet, 2016 等)。研究成果不仅丰富了 LHON 致病机制研究的新理论，也为该疾病的精准诊断、干预和治疗提供了理论依据和技术支撑，而且为其他相关眼病和其他线粒体疾病的机制研究和精准诊治提供了新思路。</p> <p>相关成果已发表论文在 JCI、Ophthalmology、Hum Mol Genet、IOVS 等本领域国际权威杂志上，被 JCI、Brain、AJHG 等权威刊物引用，研发了系列 LHON 相关基因突变的检测技术，授权国家发明专利 4 项。受邀在 ASM RRM、ARVO 等国际学术会议和剑桥大学等名校作专题学术报告，此项成果破解了“男性好发”这一 30 年未解之谜，被国际同行誉为线粒体疾病致病机制的重大突破。</p>								
代表性论文目录									
序号	论文名称	刊名	年,卷(期) 及页码	影响 因子	全部作者(国 内作者须填写 中文姓名)	通讯作者(含 共同, 国内作 者须填写中文)	检索 数据 库	他引 总次 数	通讯作者 单位 是否含

						姓名)			国外单位
1	PRICKLE3 linked to ATPase biogenesis manifested Leber's hereditary optic neuropathy	J Clin Invest.	2020;130(9):4935-4946.	19.477	俞佳玲; 梁晓阳; 冀延春; 艾成; 刘军霞; 朱羚; 聂志鹏; 金筱芬; 王呈辉; 张娟娟; 赵福新; 梅霜; 赵晓旭; 周翔天; 张铭连; 王猛; 黄涛生; 蒋萍萍; 管敏鑫	管敏鑫; 蒋萍萍	WOS	13	否
2	Complex I mutations synergize to worsen the phenotypic expression of Leber's hereditary optic neuropathy	J Biol Chem.	2020;295(38):13224-13238.	5.485	冀延春; 张娟娟; 吕媛媛; 伊秋子; 陈孟权; 解世朋; 茅晓婷; 肖云; 孟飞龙; 张铭连; 杨茹莱; 管敏鑫	管敏鑫; 杨茹莱	WOS	6	否
3	Contribution of mitochondrial ND1 3394T>C mutation to the phenotypic manifestation of Leber's hereditary optic neuropathy	Hum Mol Genet.	2019;28(9):1515-1529.	5.121	冀延春; 张娟娟; 俞佳玲; 王影; 吕媛媛; 梁敏; 李强; 金筱芬; 魏寅生; 孟飞龙; 高应龙; 仓晓慧; 童绎; 刘晓玲; 张铭连; 江佩芳; 朱涛; 莫君琴; 黄涛生; 蒋萍萍; 管敏鑫	管敏鑫	WOS	13	否
4	Leber's hereditary optic neuropathy (LHON)-associated ND5 12338T > C mutation altered the assembly and function of complex I, apoptosis and mitophagy	Hum Mol Genet.	2018;27(11):1999-2011.	5.121	张娟娟; 冀延春; 吕媛媛; 付汝宁; 徐曼; 刘晓玲; 管敏鑫	管敏鑫	WOS	27	否
5	The exome sequencing identified the mutation in YARS2 encoding the mitochondrial	Hum Mol Genet.	2016;25(3):584-96.	5.121	蒋萍萍; 金筱芬; 彭延延; 王猛; 刘浩; 刘晓玲; 张增君; 冀延春; 张娟娟; 梁敏; 赵福新; 孙艳	管敏鑫	WOS	41	否

	tyrosyl-tRNA synthetase as a nuclear modifier for the phenotypic manifestation of Leber's hereditary optic neuropathy-associated mitochondrial DNA mutation				红; 张铭连; 周翔天; 陈烨; 莫君琴; 黄涛生; 瞿佳; 管敏鑫			
6	Mitochondrial ND1 Variants in 1281 Chinese Subjects With Leber's Hereditary Optic Neuropathy	Invest Ophthalmol Vis Sci .	2016;57(6):2377-89.	4.925	冀延春; 梁敏; 张娟娟; 朱羚; 张增君; 付汝宁; 刘晓玲; 张铭连; 付群; 赵福新; 童绎; 孙艳红; 蒋萍萍; 管敏鑫	管敏鑫; 蒋萍萍	WOS	18 否
7	Leber's hereditary optic neuropathy is associated with the T3866C mutation in mitochondrial ND1 gene in three Han Chinese Families	Invest Ophthalmol Vis Sci .	2012;53(8):4586-94.	4.925	周翔天; 钱亚平; 张娟娟; 童绎; 蒋萍萍; 梁敏; 戴显宁; 周晖晖; 赵福新; 冀延春; 莫君琴; 瞿佳; 管敏鑫	管敏鑫; 瞿佳	WOS	12 否
8	Leber's hereditary optic neuropathy is associated with the T12338C mutation in mitochondrial ND5 gene in six Han Chinese families	Ophthalmology .	2011;118(5):978-85.	14.277	刘晓玲; 周翔天; 赵福新; 张娟娟; 李成武; 冀延春; 章豫; 韦企平; 孙艳红; 杨李; 林兵, 袁育民; 李英姿; 瞿佳; 管敏鑫	瞿佳; 管敏鑫	WOS	21 是

代表性引文目录

序号	被引代表性论文序号	引文名称/作者	引文刊名	引文发表时间 (年 月 日)
1	1-1	Pathological mitophagy disrupts mitochondrial homeostasis in Leber's	Cell Rep	2022年07月19日

		hereditary optic neuropathy/Danese A, Paternani S, Maresca A, Peron C, Raimondi A, Caporali L, Marchi S, La Morgia C, Del Dotto V, Zanna C, Iannielli A, Segnali A, Di Meo I, Cavaliere A, Lebiedzinska-Arciszewska M, Wieckowski MR, Martinuzzi A, Moraes-Filho MN, Salomao SR, Berezovsky A, Belfort R Jr, Buser C, Ross-Cisneros FN, Sadun AA, Tacchetti C, Broccoli V, Giorgi C, Tiranti V, Carelli V, Pinton P.		
2	1-1	Micropeptide ASAP encoded by LINC00467 promotes colorectal cancer progression by directly modulating ATP synthase activity/Qiwei Ge, Dingjiacheng Jia, Dong Cen, Yadong Qi, Chengyu Shi, Junhong Li, Lingjie Sang, Luo-Jia Yang, Jiamin He, Aifu Lin, Shujie Chen, Liangjing Wang	J Clin Invest	2021年11月05日
3	1-1	Low disease risk and penetrance in Leber hereditary optic neuropathy/Eloise C Watson, Ryan L Davis, Shyamsundar Ravishankar, Joseph Copty, Sarah Kummerfeld, Carolyn M Sue	Am J Hum Genet	2023年01月05日
4	1-5	Disease-Associated Genetic Variation in Human Mitochondrial Protein Import/Nicolas E, Tricarico R, Savage M, Golemis EA, Hall MJ.	Am J Hum Genet	2019年05月02日
5	1-5	Cysteinyl-tRNA Synthetase Mutations Cause a Multi-System, Recessive Disease That Includes Microcephaly, Developmental Delay, and Brittle Hair and Nails/Kuo ME, Theil AF, Kievit A, Malicdan MC, Introne WJ, Christian T, Verheijen FW, Smith DEC, Mendes MI, Hussaarts-Odijk L, van der Meijden E, van	Am J Hum Genet	2019年05月07日

		Slegtenhorst M, Wilke M, Vermeulen W, Raams A, Groden C, Shimada S, Meyer-Schuman R, Hou YM, Gahl WA, Antonellis A, Salomons GS, Mancini GMS		
6	1-5	Mechanistic basis of an epistatic interaction reducing age at onset in hereditary spastic paraparesis/Newton T, Allison R, Edgar JR, Lumb JH, Rodger CE, Manna PT, Rizo T, Kohl Z, Nygren AOH, Arning L, Schüle R, Depienne C, Goldberg L, Frahm C, Stevanin G, Durr A, Schöls L, Winner B, Beetz C, Reid E	Brain	2018年06月01日
7	1-5	The metabolomic signature of Leber's hereditary optic neuropathy reveals endoplasmic reticulum stress/Chao de la Barca JM, Simard G, Amati-Bonneau P, Safiedeen Z, Prunier-Mirebeau D, Chupin S, Gadrás C, Tessier L, Gueguen N, Chevrollier A, Desquiret-Dumas V, Ferré M, Bris C, Kouassi Nzoughet J, Bocca C, Leruez S, Verny C, Miléa D, Bonneau D, Lenaers G, Martinez MC, Procaccio V, Reynier P	Brain	2016年11月01日
8	1-8	Leber's hereditary optic neuropathy/Bi R, Zhang AM, Yao YG.	Ophthalmology	2011年07月01日

完成人情况表

姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
管敏鑫	1	浙江大学医学院附属儿童医院	浙江大学医学院附属儿童医院	教授	国家临床医学研究中心副主任
对本项目的贡献		该成果研究的负责人，全面负责课题设计、组织实施、技术指导、工作协调、论文撰写，发挥着组织实施、技术攻关和协调把关。 本人在主要科学发现为筛选和鉴定了线粒体致病突变位点和核修饰基因 YARS2 和 PRICKLE3，主要贡献为全面系统地阐明了 Leber 遗传性视神经病变的分子致病机制，提出核质互作的新理论，取得了一系列具有世界领先水平的创新性成果。是主要科学发现一、二和三的主要完成者，对本研究投入的工作量占本人工作总量的 80%，第一发明人授权专利 2 项。			
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务

周翔天	2	温州医科大学	温州医科大学	教授	处长
对本项目的贡献	本人在主要科学发现线粒体 ND1 是中国人群 LHON 特有的线粒体突变热点区，鉴定了线粒体新突变位点 m.3866T > C，主要贡献为诠释了 Leber 遗传性视神经病变的分子致病新机理。是本项目主要科学发现一、二和三的完成者，对本研究投入的工作量占本人工作总量的 60%。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
冀延春	3	浙江大学医学院附属儿童医院	浙江大学医学院附属儿童医院	副研究员	无
对本项目的贡献	本人在主要科学发现线粒体 ND1 是中国人群 LHON 特有的线粒体突变热点区，鉴定了线粒体新突变位点 m.3394T > C 和 m.3866T > C，主要贡献为诠释了 Leber 遗传性视神经病变的分子致病新机理。是主要科学发现一、二和三的完成者，对本研究投入的工作量占本人工作总量的 80%。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
瞿佳	4	温州医科大学	温州医科大学	教授	院长
对本项目的贡献	本人在主要科学发现 8 例极低外显率的线粒体 11778G > A 突变的 LHON 特征分析，鉴定了线粒体新突变位点 m.3866T > C，主要贡献为诠释了 Leber 遗传性视神经病变的分子致病新机理。是主要科学发现一的完成者，对本研究投入的工作量占本人工作总量的 60%。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
张铭连	5	河北省眼科医院	河北省眼科医院	教授	主任
对本项目的贡献	本人参与线粒体突变位点筛查鉴定的研究，主要贡献为 Leber 遗传性视神经病变进行临床病例资料整理，统筹规划眼科检查和总结患者临床资料，开展患者进行随访观察，进行家系调查。是主要科学发现一和二的完成者，对本研究投入的工作量占本人工作总量的 80%。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
张娟娟	6	温州医科大学	温州医科大学	副研究员	无
对本项目的贡献	本人鉴定了线粒体新突变位点 m.12338T > C 和参与其他线粒体突变位点致病机理的研究，主要贡献为诠释了 Leber 遗传性视神经病变的分子致病新机理。是主要科学发现一、二和三的完成者，对本研究投入的工作量占本人工作总量的 80%。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
梁敏	7	温州医科大学	温州医科大学	副主任医师	无
对本项目的贡献	本人参与线粒体突变位点筛查鉴定及致病机理的研究，主要贡献为诠释了 14484T > C 突变在 Leber 遗传性视神经病变的分子致病新机理。是主要科学发现一和二的完成者，对本研究投入的工作量占本人工作总量的 80%。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
解世朋	8	河北省邢台市泉北东大街 399 号河北省眼科医院	河北省眼科医院	主任医师	副主任
对本项目的贡献	本人参与线粒体突变位点筛查鉴定的研究，主要贡献为 Leber 遗传性视神经病变进行临床病例资料整理，进行眼科检查，中医辨证论治，观察患者疗效，采集患者眼底照相、OCT、眼底血管造影、视野等临床资料，总结患者临床特征，对患者进行随访观察，进行家系调查。是主要科学发现一和二的完成者，对本研究投入的工作量占本人工作总量的 80%。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务

金筱芬	9	浙江大学医学院附属儿童医院	浙江大学医学院附属儿童医院	助理研究员	无
对本项目的贡献	本人参与线粒体突变位点筛查鉴定及致病机理的研究，主要贡献为诠释了 YARS2 在 Leber 遗传性视神经病变的分子致病新机理。是主要科学发现一和三的完成者，对本研究投入的工作量占本人工作总量的 80%。				
姓名	排名	完成单位	工作单位	职称	行政职务
艾成	10	浙江大学医学院附属儿童医院	浙江大学医学院附属儿童医院	其他	无

对本项目的贡献	本人参与 PRICKLE3 在 Leber 遗传性视神经病变的分子致病新机理。是主要科学发现三的完成者，对本研究投入的工作量占本人工作总量的 80%。
----------------	---

完成单位情况表

单位名称	浙江大学医学院附属儿童医院	排名	1
对本项目的贡献	浙江大学对保障本项目 Leber 遗传性视神经病变致病新机理的顺利实施提供了人力，物力，财力等方面的重要支撑，依托双一流学科建设，为项目的实施提供了技术平台，场地，设施等支撑条件；为团队引进的新教师及研究人员提供了良好的工作和生活条件，充分发挥了研究人员的科研积极性；加强科研项目的过程管理，有效监督，管理和服务了项目有序进展及财务管理；在成果产出上，强化绩效考核和奖励， 推动并促进了相关成果的知识产权保护。		
单位名称	温州医科大学	排名	2
对本项目的贡献	温州医科大学是浙江省省属高校， 是国家教育部、国家卫生与计划生育委员会和浙江省共建的医科大学。本项目研究主要依托浙江省医学遗传学重点实验室和附属眼视光医院， 为项目完成提供了人力，物力，财力等方面的支持：完成 LHON 的 1000 余例样本收集；完成部分患者线粒体全基因组测序；鉴定 3866 > C 和 12338T > C 新致病位点；温州医科大学和眼视光医院的科研管理和服务为项目有序完成和财务管理提供了组织保障和实施平台，是资助本项目研究工作的合作单位，并给予了研究经费的配套。		
单位名称	河北省眼科医院	排名	3
对本项目的贡献	河北省眼科医院具有河北省重点学科和河北省临床重点专科，中医眼科被评为国家临床重点专科和国家重点学科。在本项目负责 Leber 遗传性视神经病变的相关研究，协调人员及各相关科室进行临床病例资料整理，进行眼科检查，中医辨证论治，观察患者疗效，采集患者眼底照相、OCT、眼底血管造影、视野等临床资料，总结患者临床特征，对患者进行随访观察，进行家系调查，采集检测标本等，为本项目的顺利实施提供了人力、物力和财力等方面的支持和保障。		